

抗躁薬としてのリチウム

Lithium for antimanic drugs

横川さやか 小川昭二郎

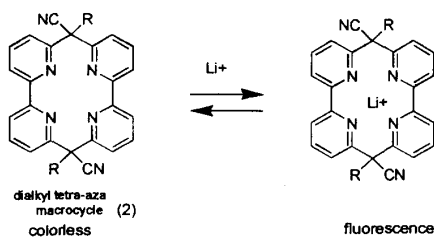
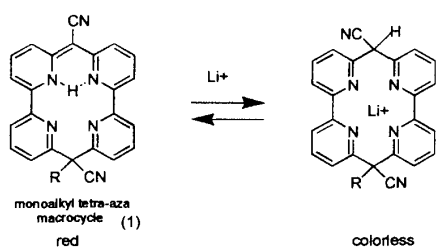
Sayaka YOKOKAWA and Syojiro OGAWA

(お茶の水女子大学大学院 ライフサイエンス専攻)

1. はじめに

アルカリ金属の一つであるリチウムは現在、ノート型パソコンや携帯電話などの小型携帯機器用のリチウムイオン電池として急速に需要が増加し、また医療の現場では炭酸リチウムが躁鬱病の治療薬として認められている。現在リチウムは、リチア輝石 ($\text{LiAl}(\text{SiO}_3)_2$) などの鉱石中に含まれており、それを採取している。地核中から採取された試料 1000 kg あたりにリチウムは 20g しか含まれていない。単離には融解塩の電気分解の方法が取られているが、この方法は非常にコストがかかり高エネルギーなので環境に負荷がかかる。そのうえ、リチウム鉱石資源が枯渇し始めているので、これに代わる採取資源として海水が注目されている。

本研究室では最終的に海水からリチウムを取り出すことを目的として、以下の化合物について研究してきた。^{i, ii}



(1) のマクロサイクルはリチウムを取り込むことにより赤色から無色に色変化を起こし、

(2) のマクロサイクルは赤色から蛍光色に色変化する。ⁱⁱⁱこのことは各方面で利用できる。ここではそのリチウムの躁病への効果を紹介する。

2. 躁病とは

躁病とは気分は爽快で楽しくて仕方が夜はほとんど寝なくても平気で活発に活動し、多弁で早口になり、自分は素晴らしい人間だと確信(誇大性)を持ってしまう躁状態にあることをいう。躁状態だけの人も、いずれうつ状態が出てくることが多いといわれているので、両方の状態が交互に出る躁鬱病、もしくは双極性障害と捕らえても良い。

うつ病とはストレスなどからこれに立ち向かうためのホルモン(副腎皮質ホルモン)が分泌され、それが止まらなくなってしまい脳内の神経伝達物質であるセロトニンなどが不足してしまう病気である。一日中嫌な気分が続いたり(抑うつ気分)、それまで興味を持っていたどんなことに対しても興味をもてなくなる(興味喪失)ことなどが起こる。

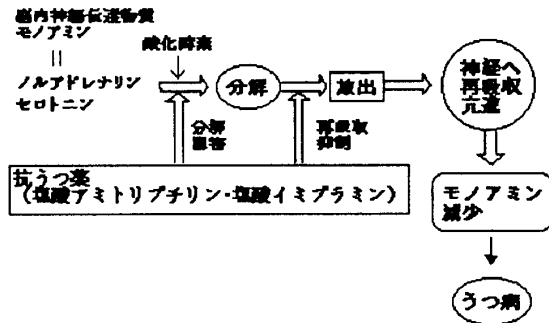
3. 炭酸リチウム Lithium carbonate

1949年 Cade により炭酸リチウムが躁病に効果があることが報告され、米国で 1960 年代に入ってから治療薬として紹介された。わが国では 1980 年より抗躁薬として使用されている。

商品名はリーマス (Limas) 錠とリチオマール (Litiomal) 錠である。

①作用

自発運動抑制作用, 抗メタンフェミン作用, 条件回避反応抑制作用, 闘争行動抑制作用などがある。



<参考> うつ病の場合の薬が利くポイント^{vi}

②用法用量

健常者は治療量の炭酸リチウムはほとんど中枢作用を表さない。抗躁薬として、炭酸リチウムを 600mg~1200mg/日服用すると 4 日から 10 日で 70~80%の躁病患者に抗躁作用が現れる。不眠, 多弁, 他動, 他人への過度の干渉, 社会的逸脱行為などが改善され, 病識が現れ, 3~4 週で寛解状態になる。有効血中 Li⁺濃度は 0.4~0.8mEq/L. 1.5mEq/L 以上で中毒症状発見の頻度が増大する。

4. 作用機序

リチウムの抗躁作用はいまだ, 仮説の段階だが, 多くの仮説が提唱されている。

- ① Na⁺との置換 : Li⁺と Na⁺が置換し, イオンチャネル, Na⁺ポンプ, Na⁺依存性の酵素反応に影響し, 神経興奮が抑制される。
- ② 神経伝達物質遊離の抑制 : ノルエピネフリン, セロトニン, ドパミンの遊離の抑制及び取り込みの軽度の促進が認められる。
- ③ Mg⁺依存性アデニル酸シクラーゼの抑制 :

感情障害のある患者の一部では尿への cAMP 排泄が増大することから cAMP の生成か代謝の異常が感情障害の問題の核心であり, リチウム治療患者では Mg²⁺依存性アデニル酸シクラーゼ活性が抑制されるのではないかと考えられたが, ホルモンや神経伝達物質によるアデニル酸シクラーゼの活性化を抑制するには, 中毒量である 2mEq/L の Li⁺が必要であることがわかった。

- ④ PI 代謝回転の抑制 : cAMP 系に作用する 1/10 以下の濃度 (0.1mEq/L) の Li⁺がイノシトール-1-リン酸分解酵素 (inositol monophosphatase) (IMPase) を特異的に阻害することが発見された。IP₁ からイノシトールへの分解が障害された結果, 細胞内イノシトールが減少し, PI 代謝回転が抑制される。これは PI 代謝回転を介する受容体機能やその他の神経機能に Li⁺が作用することを示唆している。治療量の Li⁺でおこることから, 現時点では注目すべき仮説といえるが, 細胞内 PI 代謝回転の変化が感情障害に対する Li⁺の効果とどう関連するかは今後の課題である。

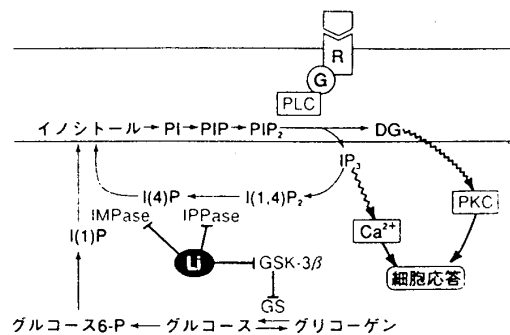


図1 リチウムの作用点

IP₃: イシノトール三リン酸, DG: ジアシルグリセロール, PI: ホスファチイノシトール, PLC: ホスホリパーゼ C, PKC: プロテインキナーゼ C, GSK-3β: グリコーゲンシンターゼキナーゼ 3β, IMPase: イシノトールモノホスファターゼ, IPPase: イシノトールポリホスフェイト-1-ホスファターゼ

⑤ グリコーゲンシンターゼキナーゼ 3β (GSK-3β) の阻害 : Liは低濃度で GSK-3β の活性を阻害する。その結果, GSK-3β が Li によって阻害され, グリコーゲンの生合成が増大し, イノシトールの生成が低下し, IP₃/DG シグナリング系が抑制される。などの仮説が存在する。

体内において, 内服した Li⁺は消化管からよく吸収され, Li⁺投与後 1~3 時間で最大血中濃度に達し, その後 5~6 時間の間に急速に下降しその後穏やかに減少する。この二相性の減少は細胞外部からと細胞内部からの Li⁺の移動によるものと考えられている。Li⁺は主に腎から尿中に排泄される。その 70~80%は尿細管近くで再吸収される。Li⁺の近位尿細管での再吸収は Na⁺と同じ能動輸送系によるもので, Na⁺再吸収を増加する因子 (チアシド系利尿薬, 脱水, 減塩) によって増加し, Li⁺の排泄は減少する。Li⁺は 70~80%再吸収されるのに対して, 水の再吸収は 90~98%であるので, 遠位尿細管での Li⁺濃度は血中濃度の 35 倍まで達し, 腎毒性の原因になる。Li⁺の半減期は 24 時間であるが, 長期リチウム療法を続けると, 排泄が減少し半減期が長くなる。^{iv}

5. 注意点

血中濃度に応じて副作用, 中毒症状がでる。表 1 に示す。Li⁺の有効血中濃度と中毒濃度の差が少ないので, 治療効果, 副作用や中毒の発現の指標として定期的に測定し, モニタリングする必要がある。

服用期間中は早朝服薬前の血中濃度の測定を最初は週 1~2 回, 維持量に移行したら 1 ヶ月に 1 回行うべきで, 2.0mEq/L を超えた場合には過量投与による中毒が現れるので, 投薬を中止し, 感染の予防, 心・呼吸機能の維持と共に, 補液・利尿薬などでリチウムの排泄促進し

血中のリチウム量を低下させて, 全身の電解質平衡を図る。

表 1 リチウムの中毒症状

重症度とリチウム濃度	中毒症状
初期 軽度~中等度 1.5~2.5mEq/L	手指粗大振戦,失調,悪心,嘔吐, 胃腸障害,鎮静,眠気,めまい 多尿, 多飲
中等度~重度 2.5~3.5mEq/L	耳鳴り,反射亢進,振戦の悪化, 言語障害,筋緊張亢進,痙攣,舞 踏病,アテトーゼ様運動,意識 障害,不穏,虚脱,眼振
重度~生命が危険 3~5mEq/L	昏迷,昏睡,血圧低下,腎障害, 尿閉,死

① 副作用

リチウム療法の初期に常用量の服用で, 血中濃度も有効血中濃度以下でも副作用が現れることがある。軽い悪心, 手の微細な振戦, 集中力減退, 口渇, 多尿などだが, 通常血中濃度であれば, 数日から数週間で消える。維持療法中の胃腸症状, 心臓作用 (不整脈, T 波低下など), 甲状腺機能低下症, 白血球増加, 体重増加などの副作用が出現することがある。いずれの副作用も投薬を中止すると消失する。

② 中毒

原因は, 腎の Li⁺排泄能の低下とリチウムの大量服用による。Li⁺の血中濃度に依存して現れ, リチウム投与の中断で簡単には消失しない。リチウム中毒 100 例中 14 名死亡, 10 名は神経障害と腎障害を残すとの報告もあり, 危険度は高い。リチウム中毒の初期症状に注意して予防に努めることが第一である。中毒の場合は, 臓器 Li⁺を除去し, 臓器機能を保持するため, 輸液, 利尿薬, 強心薬, 重症では血液透析を行う。

③ 禁忌

リチウム療法に絶対的禁忌はないが、慎重に監視を必要とする。

・減塩療法中あるいはチアジド系利尿薬服薬中で Na^+ の低下状態、腎機能低下、脱水症状、重症心疾患ではリチウム中毒を起こしやすい。

・妊娠初期のリチウム投与により、心奇形をもつ“lithium baby”が発生するとの報告があり、催奇形性が問題になる。母親の血中から授乳によって乳児に Li^+ が移行し、乳児は母親の 1/2～1/10 量でリチウム中毒を起こしやすい。

・重症筋無力症、パーキンソン病、小脳疾患、てんかんの症状が悪化する。

・甲状腺疾患では Li^+ により甲状腺ホルモンの分泌低下が起こることがある。

④ 相互作用

・向精神薬にて心電図変化、突発性の悪性症候群、可逆性脳障害発現など。

・カルバマゼピンにて精神神経症状発現。

・チアジド系利尿薬、スピノラクトン、非ステロイド抗炎症薬によりリチウム排泄の減少。

・キサンチン誘導体、浸透圧利尿薬、炭酸水素ナトリウムなどにより、 Li^+ 排泄の増加^v。

5. 他の抗躁薬

・カルバマゼピン (carbamazepine)

躁病、躁鬱病の躁状態、精神分裂病、精神運動発作、てんかん性格およびてんかんに伴う精神障害などに効果がある。

・ハリペリドール

炭酸リチウムの効果発現には5～10日かかるのでそれまで、この薬を服用する。^{vi}

6. まとめ

炭酸リチウムは躁病に対し非常に効果を発揮する一方で、 Li^+ の有効血中濃度と中毒濃度の

差が非常に少ないことから、慎重に血中濃度を監視しながら投与しなくてはならない。血中濃度のモニタリングに本研究室で研究されている化合物を使うことができないか、検討中である。

本研究室で研究されている、モノアリキルテトラアザマクロサイクル(1)とジアリキルテトラアザマクロサイクル(2)はリチウムを取り込み錯体を形成するが、その際に色変化をする。リチウムを取り込むとマクロサイクル(1)は赤色から無色に、マクロサイクル(2)は強い蛍光を示す。この色変化や蛍光を利用して血液内のリチウムを吸収した時のスペクトル測定をすれば、血中濃度が測れるようになるはずである。特にマクロサイクル(2)はリチウムを取り込むと蛍光を発する性質があるのでより利用価値が高い。今後、研究していく必要がある。

初めにも述べたとおり、リチウムの枯渇が重要な問題になってくる。本研究室では、現在研究している物質が実用化につながれば、日本を取り巻く海に含まれている総量約 2295 億トンとも言われるリチウムを取り出せるはずである。リチウム枯渇問題の解決のため、海水からリチウムのみを取り出すシステムを確立するとともに、リチウムイオン濃度測定デバイスとしての利用を検討していく。

i

S. Tsuchiya, Y. Nakatani, R. Ibrahim, S. Ogawa, J. Am. Chem. Soc. **2002**, *124*, 4936-4937

ii R. Ibrahim, S. Tsuchiya, S. Ogawa, J. Am. Chem. Soc. **2000**, *122*, 12174-12185

iii S. Ogawa, S. Tsutiya, chem. Lett., 1996, 706

iv 「NEW 薬理学改訂第4版」 編集田中千賀子・加藤隆一 南江堂 (2002)

v 「ナースのためのくすりの辞典 2000年版」 守安洋子 へるす出版 (2000)

vi 「デルカン先生の薬まるくん」 御供泰治 榎廣濟堂 (2001)